

SUBSTITUTED IMIDAZOLE DERIVATIVES AND THEIR PREPARATION AND USE

Publication number: JP7506087 (T)

Publication date: 1995-07-06

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:

- **international:** C07D233/64; A61K31/415; A61K31/4164; A61K31/496; A61P1/18; A61P3/04; A61P9/12; A61P25/02; A61P25/28; C07D233/54; A61K31/415; A61K31/4164; A61K31/496; A61P1/00; A61P3/00; A61P9/00; A61P25/00; C07D233/00; (IPC1-7): C07D233/64; A61K31/415

- **European:** C07D233/64; A61K31/415

Application number: JP19920511460T 19921218

Priority number(s): WO1992FI00349 19921218; GB19910027050 19911220

Also published as:

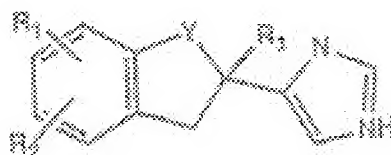
WO9313074 (A1)
US5498623 (A)
RU2120440 (C1)
PL172532 (B1)
NO304227 (B1)

more >>

Abstract not available for JP 7506087 (T)

Abstract of corresponding document: **WO 9313074 (A1)**

This invention provides novel compounds of formula (I) wherein Y is -CH₂- or -CO-; R₁ is F, Cl or OH; R₂ is H, F or Cl; and R₃ is H, CH₃ or CH₂CH₃, excluding 4-(5-chloro-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-1H-imidazole and 4-(4-chloro-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-1H-imidazole and their non-toxic acid addition salts and mixtures thereof. Processes for the preparation of these compounds are described, as are novel pharmaceutical compositions comprising at least one of the compounds or their salts. The compounds and their non-toxic salts exhibit valuable pharmacological activity and are highly selective and long acting antagonists at α₂-adrenoceptors. Their peroral bioavailability is good. The compounds are especially useful in the treatment of cognitive disorders.



(I)

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平7-506087

第3部門第2区分

(43) 公表日 平成7年(1995)7月6日

(51) Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号	F I
C 0 7 D 233/64	1 0 1	7019-4C	
A 6 1 K 31/415	A A M	9454-4C	
	A A U	9454-4C	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 20 頁)

(21) 出願番号 特願平5-511460
 (86) (22) 出願日 平成4年(1992)12月18日
 (85) 翻訳文提出日 平成6年(1994)6月18日
 (86) 国際出願番号 P C T / F I 9 2 / 0 0 3 4 9
 (87) 国際公開番号 W O 9 3 / 1 3 0 7 4
 (87) 国際公開日 平成5年(1993)7月8日
 (31) 優先権主張番号 9 1 2 7 0 5 0 . 4
 (32) 優先日 1991年12月20日
 (33) 優先権主張国 イギリス (G B)

(71) 出願人 オリオン-ユヒチュメ オサケ ユキチュ
ア
フィンランド共和国、02200 エスポー、
オリオンチエ、1
 (72) 発明者 カルヤライネン、アルト ヨハネス
フィンランド共和国、90650 オウル、ミ
リオヤンチエ 13 ホー 37
 (72) 発明者 ヴィルターネン、ライモ エイナリ
フィンランド共和国、21290 ルスコ、ク
ナビンチエ 2-4 アスント 5
 (74) 代理人 弁理士 朝日奈 宗太 (外3名)

最終頁に続く

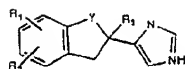
(54) 【発明の名称】 置換イミダゾール誘導体ならびにそれらの製造法および用途

(57) 【要約】

本発明は式 (I) (式中、Yは-CH₂-または-CO-を表し；R₁はF、ClまたはOHを表し；R₂はH、FまたはClを表し；R₃はH、CH₃またはCH₂CH₃を表す) で示されるが、4-(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールおよび4-(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールを除く、新規な化合物およびそれらの非毒性酸付加塩ならびにそれらの混合物を提供する。前記化合物またはそれらの塩の少なくとも1つを含んでなる新規な薬学的な組成物と同様に、これらの化合物の製造法が記載される。本発明の化合物およびそれらの非毒性塩は有益な薬理活性を示し、高度に選択的で長く作用するα₂-アドレナリン受容体での拮抗剤である。それらの経口のバイオアベイラビリティは良好である。本発明の化合物はとくに認識障害の治療に有用である。

請求の範囲

1. 一般式



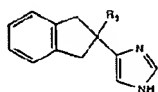
(I)

(式中、

Y は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{CO}-$ を表し、

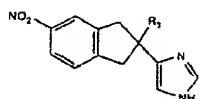
R_1 は F、Cl または OH を表し、 R_2 は H、F または Cl を表し、および R_3 は H、 CH_3 または CH_2CH_3 を表す) で示される、4-(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールおよび 4-(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールを除く、置換イミダゾール、およびそれらの薬学的に許容しうる塩。

2. R_1 は F を表し、 R_2 は H または F を表す請求の範囲第1項記載の化合物。
3. R_2 は H を表す請求の範囲第2項記載の化合物。
4. R_3 は水素または CH_2CH_3 を表す、請求の範囲第1項記載の化合物。
5. Y は $-\text{CH}_2-$ を表す、請求の範囲第1項記載の化合物。
6. 4-(2-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールまたはその薬学的に許容しうる非毒性塩。
7. 4-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2-メチル-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールまたはその薬学的に許容しうる非毒性塩。

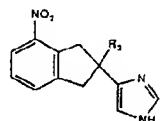


(II)

(式中、 R_3 は H、 CH_3 または CH_2CH_3 を表す) で示される化合物をニトロ化して式 (III) および (IV)

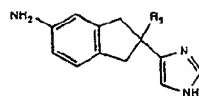


(III)

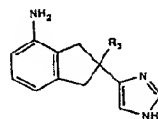


(IV)

で示される化合物をえ、前記化合物を適宜互いから分離し、さらに式 (V) および (VI)

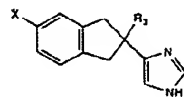


(V)

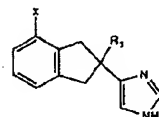


(VI)

で示される対応するアミノ置換化合物にさらに還元し、該化合物を適宜互いから分離しそれらの対応するジアソニウム塩にかえたのち、ジアソニウム基を対応するハロゲンで置換して式 (VII) および (VIII)

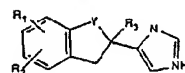


(VII)



(VIII)

(式中、X は F または Cl を表す) で示される化合物をえることを特徴とする、一般式 I



(I)

(式中、

特表平7-506087 (3)

Y は $-\text{CH}_2-$ を表し、

R_1 は F または Cl を表し、 R_2 は H を表し、 R_3 は前記と同じ) で示される化合物の製造法。

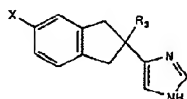
17. 式 VII および VIII 中の X が F を表すことを特徴とする、請求の範囲第 16 項記載の製造法。

18. 前記ジアソニウム塩を低温で亜硝酸ナトリウムに硫酸と式 V および / または VI で示されるアミンとを反応させることにより生じることを特徴とする、請求の範囲第 17 項記載の製造法。

19. 式 VII および VIII 中の X が Cl を表すことを特徴とする、請求の範囲第 16 項記載の製造法。

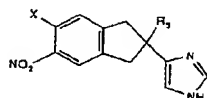
20. 前記ジアソニウム塩を低温で塩酸および亜硝酸ナトリウムと式 V および / または VI で示されるアミンとを反応させることにより生成することを特徴とする、請求の範囲第 19 項記載の製造法。

21. 式 VII

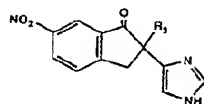


(VII)

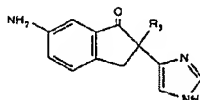
(式中、X は F または Cl を表し、 R_3 は H、 CH_3 または CH_2CH_3 を表す) で示される化合物をニトロ化して式 IX



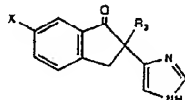
(IX)



そのニトロ基を対応するアミノ基に還元し、

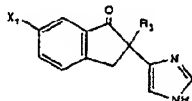


これをさらにジアソニウム基にかえ、そのうち対応するハロゲンにかえることを特徴とする、式 X

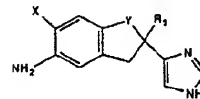


(式中、X は F または Cl を表し、 R_3 は前記と同じ) で示される化合物の製造法。

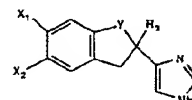
22. 式



で示される化合物をえ、そのニトロ基をさらに対応するアミノ基に還元し、



そのうちそのアミノ基を対応するジアソニウム基にかえ、それを対応するハロゲンにかえることを特徴とする、一般式



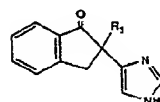
(式中、

Y は $-\text{CH}_2-$ を表し、

X_1 は F または Cl を表し、

X_2 は F または Cl を表し、 R_3 は前記と同じ) で示される化合物の製造法。

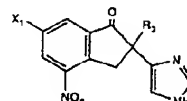
22. 式 XI



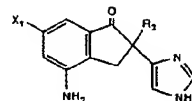
(XVI)

(式中、 R_3 は H、 CH_3 または CH_2CH_3 を表す) で示される化合物をニトロ化し、

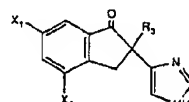
(式中、 X_1 は F または Cl を表し、 R_3 は H、 CH_3 または CH_2CH_3 を表す) で示される化合物をニトロ化して式



で示される化合物をえ、そのニトロ基をアミノ基に還元し、

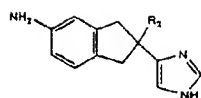


そのうちアミノ基を対応するジアソニウム基にかえ、そのジアソニウム基を対応するハロゲンにかえることを特徴とする、一般式



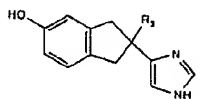
(式中、 X_2 は F または Cl を表し、 X_1 および R_3 は前記と同じ) で示される化合物の製造法。

24. 一般式 V



(V)

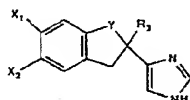
(式中、 R_3 は H、 CH_3 または CH_2CH_3 を表す)
で示される化合物を低温で濃硫酸の存在下亜硝酸ナトリウムと反応させ、えられたジアゾニウム塩を分解して式 (I) で示される化合物を与えることを特徴とする一般式 (I)



(XII)

(式中、 R_3 は前記と同じ) で示される化合物の製造法。

25. 一般式

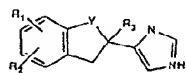


(式中、

Y は $-CH_2-$ または $-CO-$ を表し、

X_1 は F または Cl を表し、

X_2 は F または Cl を表し、 R_3 は H、 CH_3 または



(I)

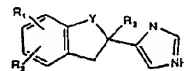
(式中、

Y は $-CH_2-$ または $-CO-$ を表し、

R_1 は F、Cl または OH を表し、 R_2 は H、F または Cl を表し、 R_3 は H を表す) で示される置換イミダゾールまたはその薬学的に許容しうる塩の有効量を治療対象に投与することからなる認知障害の治療方法。

CH_2CH_3 を表す) で示され、4-(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールおよび4-(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールを除く新規中間体。

26. 一般式



(I)

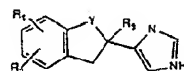
(式中、

Y は $-CH_2-$ または $-CO-$ を表し、

R_1 は F、Cl または OH を表し、 R_2 は H、F または Cl を表し、 R_3 は H を表す) で示される置換イミ

ダゾールまたはその薬学的に許容しうる塩および薬学的に許容しうる担体または希釈剤からなる経口組成物。

27. 一般式



(I)

(式中、

Y は $-CH_2-$ または $-CO-$ を表し、

R_1 は F、Cl または OH を表し、 R_2 は H、F または Cl を表し、 R_3 は H を表す) で示される置換イミ

ダゾールおよびその薬学的に許容しうる塩の認知障害の治療に用いる医療のための用途。

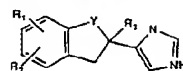
28. 一般式

明 細 書

置換イミダゾール誘導体ならびに
それらの製造法および用途

本発明は新規な4(5)-置換イミダゾール誘導体およびそれらの非毒性塩、それらの製造法、それらを含む医薬組成物、ならびにそれらの用途に関する。

本発明のイミダゾール誘導体は、4-(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールおよび4-(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールを除かれるが、一般式:



(I)

(式中、 Y は $-CH_2-$ または $-CO-$ を表し、

R_1 は F、Cl または OH を表し、 R_2 は H、F または Cl を表し、 R_3 は H、 CH_3 または CH_2CH_3 を表す) で示され、その薬学的に許容しうるものを含む。

本発明の最も好ましい化合物は R_1 が F を表し、 R_2 が水素または F、とくには水素を表す化合物である。また、好ましくは R_3 が水素または CH_2CH_3 を表し、 Y が $-CH_2-$ を表す化合物である。このような好ましい化合物の特定の具体例として、4-(2-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールおよび4-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1

H-イミダゾールがあげられる。これらの化合物はまた本発明による二置換 (disubstituted) インデン-イミダゾール誘導体の製造法のための有益な中間体でもある。

本発明の化合物は非常に選択的かつ長く作用する α_2 -アドレナリン受容体の拮抗剤であり、良好な経口のバイオアベイラビリティをもつ。前記化合物はとくに認識障害 (cognitive disorders) の治療に有益である。

有益な α_2 -アドレナリン受容体拮抗剤は、より早くに、たとえば欧州特許第183492号、同第247764号および同第372954号各明細書に開示されている。国際公開第91/18886号パンフレット (1991) には年令に関連する記憶欠陥 (age-related memory impairment) および他の認識障害の治療における、いくつかのインデン-イミダゾール誘導体、とくにアリパメゾール (alipamezole) の用途を開示している。これらのより早い特許出願に開示された化合物は、それらのいくつかは非常に強力な選択的な α_2 -アドレナリン受容体拮抗剤であるが、通常非常に作用持続期間が短かい。これは化合物が臨床手順中で使用する際には問題を生じないが、十分な患者の協力をえるためにはより長期の作用持続期間と良好な経口のバイオアベイラビリティをもつ化合物が必要である。たとえばEP372954に開示された、長い作用持続期間をもつことが報告されているインデン-イミダゾール誘導体もある。しかしながら、このような化合物は本発明の化合物ほど強力な α_2 -アドレナリン受容体拮抗剤ではない。

α -アドレナリン受容体は薬理学的根拠にもとづき2つのサブクラス、すなわち α_1 -および α_2 -アドレナ

リン受容体に分けられうる (たとえば、スタークおよびドチュルティ (Stark & Docherty)、ジェイ・カルデアイオバスク・ファルマコル (J. Cardiovasc. Pharmacol.)、1、サプル (Suppl.) 1、514~523頁 (1981年) 参照)。 α_1 -アドレナリン受容体はシナプス後部に存在するが、 α_2 -アドレナリン受容体はたとえば血管平滑筋、血小板、すい臓性 β -細胞、脂肪細胞および中枢神経系において、シナプス前部の神経末端およびシナプス後部のどちらにも位置していることが充分に確められている。

シナプス前部の α_2 -受容体はネガティブフィードバック機構によりノルアドレナリンの放出を調節する。したがって、もしシナプス前部の α_2 -アドレナリン受容体が (ノルアドレナリンにより生理的条件下で) 刺激されるならば、ノルアドレナリンの放出は抑制される。これらの受容体の α_1 -拮抗剤によるブロックは、逆に、ノルアドレナリンの放出を増加する。したがって、シナプス前部の α_2 -受容体での α_2 -アドレナリン拮抗作用は、シナプス後部のアドレナリン受容体において入手できるノルアドレナリンの不足に関連するであろうと信じられる疾患状態 (disease states) に有用であろうと予測しうる。これらの疾患は、たとえば内因性のうつ病、年令依存性記憶欠陥および他の認識障害、とくにはアルツハイマー疾患を含む。

シナプス後部の α_2 -アドレナリン受容体により仲介されるもっともよく知られた薬力学的な効果は血管平滑筋の収縮である。したがって血管における末梢のシナプス後部の α_2 -アドレナリン受容体のブロックは血管を

拡張し血圧の低下を導くことが予測されうる。 α_2 -ブロッカーはしたがって抗高血圧剤として有益でありうる。

グルコースおよび脂肪の機構もまた α_2 -アドレナリン受容体を含む抑制機構により調節される。 α_2 -拮抗剤はしたがって糖尿病および肥満症に用いられうる。

本発明の以下の化合物をテストした。

表1
番号名

1. 4-(2-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール
2. 4-(5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2-メチル-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール
3. 4-(2-エチル-5, 6-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール
4. 2-エチル-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2-(1H-イミダゾール-4-イル)-1H-インデン-1-オン
5. 6-クロロ-2-エチル-2, 3-ジヒドロ-2-(1H-イミダゾール-4-イル)-1H-インデン-1-オン
6. 4-(4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール
7. 4-(5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール
8. 2-エチル-2-(1H-イミダゾール-4-イル)-5-インダノール

本発明の化合物の薬理学的活性は以下のように測定し

た。

1. インビトロの α_2 -拮抗作用

α_2 -拮抗作用は単離され、電気的に刺激されたマウスの精管 (vas deferens) 標品を用いて測定した (マーシャル (Marshall) ら、ブル・ジェイ・ファルマク (Br. J. Pharmacol.) 62、147、151頁、1978年)。このモデルにおいて、 α_2 -作動剤 (デトミジン) は電気的に刺激された筋収縮をブロックし、前記作動剤を投与する前に α_2 -拮抗剤を投与してその pA_2 値を測定することにより α_2 -拮抗剤の効果がみとめられる。公知の α_2 -拮抗剤アリパメゾールを参考物質として用いた。

また α_1 -および α_2 -受容体間の拮抗作用の選択性についても情報を与えるために、 α_1 -受容体を抑制するまたは刺激するその能力をラットの精管の単離された精果上体部分を用いて測定した。ここでの参考物質はフェニレフリン、公知の α_1 -作動薬、およびブラソシン、公知の α_1 -拮抗剤であった。 α_1 -拮抗作用を測定するために、筋収縮をフェニレフリンにより誘導し、被検化合物の pA_2 値を前記のようにして測定した。 α_1 -作動剤の効果は pD_2 値 (最大収縮の50%を生じる化合物のモル濃度の負の対数) として表される。結果の具体的な値は表2に示される。

[以下余白]

表 2

化合物	α_2 -拮抗作用 (pA ₂ 対デトミジン)	α_1 -拮抗作用 (pA ₂ 対フェニレフリン)	α_1 -作動作用 (pD ₂)
	マウス精管	ラット精管	ラット精管
1.	8.2	効果なし	効果なし
2.	7.3	測定されず	測定されず
3.	7.2	測定されず	測定されず
4.	5.9	効果なし	効果なし
5.	6.6	測定されず	測定されず
6.	8.1	-	0.5、充分な 作動作用
7.	8.0	-	5.5、部分的な 作動作用
8.	7.2	測定されず	測定されず
アチパメゾール	8.1	5.0	効果なし

2. インビボの α_1 -アドレナリン受容体拮抗作用

ラットにおいて α_2 -作動剤が瞳孔の拡張(散瞳)を誘導することが知られており、その効果は中枢神経系におけるシナプス後部の α_2 -受容体をへて伝えられる。麻酔したラットにおいて、 α_2 -作動剤、デトミジンの標準用量を静脈内に投与した。そのうち被検拮抗薬の用量を増加して静注し、ついでデトミジンで誘導された散瞳の回復(reversal)を調べた。拮抗作用のED₅₀値、すなわち50%の回復を生じる用量を測定した。このテストの結果の具体的な値を表3に示す。

化合物の α_2 -ブロッキング作用の持続期間は以下のようにして測定した：麻酔を誘導し、デトミジンの累加する静注投与による試み(challenge)を行なう1、2、

4、7または16時間前に4匹のラットの群に等しい能力の(equivalent)用量で経口的に拮抗剤を投与した。各前処置群について0.1mg/kgのデトミジンの散瞳効果の拮抗作用の百分率を計算することにより、時間-効果の関係が認められた。これにより半分に拮抗作用が減じるのに要する時間を順次測定することができた。結果を表3に示す。

経口投与したばあいの拮抗剤の相対的なバイオアベイラビリティを、経口および非経口投与後のそれらの α_2 -ブロッキング効果の強さを比較することにより評価した。麻酔を誘導し、デトミジンを用いる試みを行なう1時間前に作用持続期間の測定に関連して前記のようにして拮抗剤をラットの群に等しい能力の用量(0.3~3mg/kg)で投与した。結果を表3に示す。

表 3

化合物	α_2 -拮抗作用 ED ₅₀ μ g/kg 静注	α_2 -拮抗作用の t _{1/2}	経口のバイオアベ イラビリティ
1.	15	3	81
4.	300	6	89
7.	10	7	80
アチパメゾール	10	2	56

3. 記憶に対する効果

ラットにおけるリニアアーム迷路課題における学習および記憶についてアチパメゾール、MPV-1743 A III(化合物7)およびMPV-1730 B III(化合物4)の効果を検討した。リニアアーム迷路はラットにおいて一般的に用いられる記憶テストである、

放射状アーム迷路の修飾されたバージョンである。アチパメゾール塩酸塩(0.3mg/kg 皮下注)、MPV-1730 B III塩酸塩(3mg/kg 経口)およびMPV-1743 A III塩酸塩(0.3mg/kg 皮下注)を蒸留水に溶解した。水はコントロールとしても用いた。全ての注射は1ml/kgの容量でおこなった。

装置：迷路は次々につらなつた2つの十字の形状の木製の台であった。ステム(stem)(スターティングアーム)は長さ90cmで幅12cmであった。5つの他のアーム(ゴールアーム)は長さ50cmで幅12cmであった。4つのゴールアームはステムに対して、およびステムの向かい側にある第5番目のアームに対して垂直におかれた。ステムおよびアームの片側に2.0cmの高さのエッジがあった。各ゴールアームの端の深さ1cmで直径3cmの穴はフードカップとして用いた。スタート台(20×20cm)はギロチンドアによってステムから分離される。ドアは高さ12cmで幅7cmであった。ドアフレームは高さ20cmで幅20cmであった。迷路はテスト装置と同様に他の物体(objects)を含んだ暗く照明された(dimly-lighted)テストルームにおいて、フロアの上31cmにあげられた。ゴールアームの端の穴にはほうびのえさ(45mgペレット バイオ・サブ・インク(Bio Serv Inc.))である3つのペレットがおかれた。

手順：訓練の2日前、動物をはじめの体重の90%まで

それらの体重を減らすえさを与えないスケジュール下においた。この2日間にラットをテストルームおよびほうびのえさを扱うこと(3回/日)にならした。2日目動物をえさのない迷路にもならした：同じケージからの3~5匹の動物は同じ回に10分かかった。3日目ゴールアームにえさをつけ、教示トライアルを、1回につきラット一匹で、行なった。ラットは薬物または蒸留水を投与され60分後にスタート台におかれた。10秒後ドアがひらかれ全てのえさをみつかるまでラットは迷路を探索することを許容された。全てのえさをみつかるための時間およびすでに入ったアームへのなされた再入を記録した。この回に全てのラットは少なくとも5分間迷路にとどまることを許容された。翌日適切な記憶および学習テストを開始し4日間(テスト施行日(testing days)1~4日間)続けた。ラットには1日あたり2回、8回のトライアルがなされた。トライアルとトライアルの間の間隔は50分間であった。薬物または蒸留水をその日の第1回のトライアル前30分に投与した。その他はテストングトライアルは教示トライアルと同一であった。全ての観察はテスト溶液が暗号化されたフラスコにおいてブラインドで行なった。

統計学にもとづく分析：結果は平均時間/トライアル/日(秒)および平均エラー/トライアル/日として表した。繰返した測定分散の分析(ANOVA)は学習および記憶についての薬物効果およびテストする日の効果を比較するために用いた。

結果：学習および記憶についてのアチパメゾール、MP

特表平7-506087 (7)

V-1743 A III (=化合物 no. 7) および MPV-1730 B III (=化合物 no. 4) の効果をそれぞれ図1、図2および図3に示す。全てのテストされた薬物はエラーの数、すなわち同じトリアル中にすでに入ったアームへの再入を減らした。このことは作業記憶 (working memory) に対する効果を示す。また全ての薬物は課題を解決する時間を短縮した。これは学習についておよび正しい選択をなすスピードについての効果として考えられる。エラーの数および時間はコントロール群においても日々減っており、テスト間の学習を示す。群×日の関連はなく、これは薬物の効果がテストを行なった日に依存しなかったことを意味する。これらの結果によりアチバメゾール、MPV-1743 A III および MPV-1730 B III が成ラット (adult rat) に対する学習および記憶を高める効果をもつことが示唆される。

本発明の化合物は有機および無機酸と反応して、たとえば塩化物、臭化物、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、スルホン酸塩、辛酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、アスコルビン酸塩などの、多くの薬学的に使用できる酸付加塩を形成する。これらの塩は塩基と同様の治療活性をもつ。

本発明の化合物およびそれらの非毒性の薬学的に許容しうる酸付加塩は経口的、非経口的または静脈内に投与してもよい。好ましくは認知障害の治療において化合物は0.1~10 mg/kg、好ましくは0.2~1 mg/kgの1日用量で経口的に投与される。

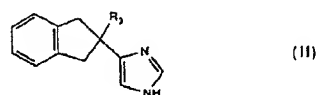
本発明の化合物とともに典型的に用いられる薬学的な

担体は固体であってもよいし液体であってもよく、投与しようと計画された方法で一般的に選択される。製剤のための補助成分の選択は当業者にとって日常的なことである。適した溶媒、ゲル形成成分 (gel forming ingredients)、分散形成成分 (dispersion forming ingredients)、着色剤 (colors) などが通常の方法で用いられる。

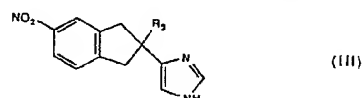
本発明の化合物のマウスを用いる急性毒性 (LD_{50}) は50 mg/kg (経口) より低い。たとえば、7-(4-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール)の LD_{50} は100 mg/kg (経口) である。

式(I)の化合物は以下の方法にしたがって製造される。

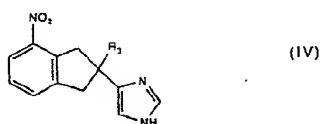
式(II)



(式中、 R_3 は前記と同じ) で示される化合物は、硫酸の存在下ニトロニウムイオン ${}^+NO_2$ を形成しうる強力なニトロ化剤、好ましくは硝酸尿素 ($H_2NCO NH_2 \times HNO_3$) でニトロ化され、おもに式(III)

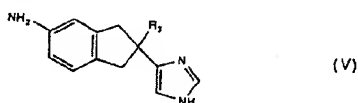


で示される化合物がえられるが適宜分離せう、少量の式(IV)

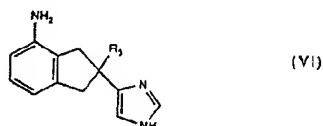


で示される化合物もえられる。化合物(III)または(IV)のニトロ基はさらに対応する NH_2 基に、たとえば分子水素を使う接触水素化により還元される。好ましい触媒はたとえば PtO_2 または Pd/C である。このようにしてえられたアミノ置換化合物は互いから分離せう。

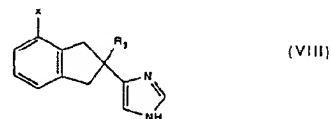
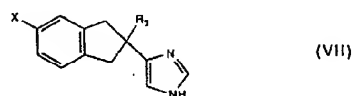
アミノ置換化合物



および



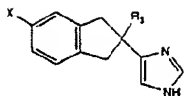
は、亜硝酸を用いて対応するジアゾニウム塩に変換される。その試薬は低温、好ましくは約0℃で亜硝酸ナトリウムに対する触媒、好ましくはフルオロホウ酸 (HF) の作用によりアミン(VまたはVI)の存在下で発生される。このようにしてえられたフルオロホウ酸ジアゾニウム塩はフッ化物(VII)または(VIII)、三フッ化ホウ素およびチッ素を生じるために温度的に分解せう



(式中、XはFを表す)。

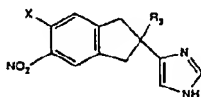
対応する塩素が置換された化合物は、アミン(VまたはVI)を塩酸および亜硝酸ナトリウムと低温で反応させ、ついでジアゾニウム基を金属塩化物、好ましくは塩化銅(I)と、高温で濃塩酸中で反応させることにより製造せう。

式(VII)



(VII)

(式中、XはFまたはClを表す)で示されるモノハロゲン化合物を、たとえば硝酸尿素と硫酸中で反応させることによりさらにニトロ化することができ、化合物 (IX)

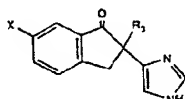


(IX)

をえ、さらに前述したようにアミノ基をへてハロゲンによりさらにニトロ基を置換することができ、式 (I)

(式中、R₁ および R₂ がともにハロゲンを表す)で示される化合物をえる。

式 (I) (式中、YがCOを表し、R₁ が6位のFまたはClを表す)で示される化合物 (X)



(X)

(X = FまたはCl)は式II

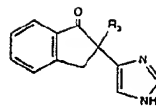
てテトラメチルシランを用いるブルカー (Bruker) AC 300 P スペクトロメーターにおいてえられた。そこから示されたケミカルシフト (δ , ppm) は下のフィールド (downfield) で測定された。文字 s, d, t, q および m はそれぞれ一重線 (singlet)、二重線 (doublet)、三重線 (triplet)、四重線 (quartet) または多重線 (multiplet) を示すために用いる。これに関連して水素原子の数もまた記載される。化合物の値を塩酸塩として重水素メタノールにおいて測定したが、塩基としての化合物のスペクトルは重水素メタノールまたは重水素クロロホルムにおいて記録した。マスペクトルはクラトス (Kritos) MS 80 RF オートコンソール (Autokonsole) マスペクトロメーターにおいて記録した。

実施例 1

4-(2-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール

4-(2-エチル-2, 3-ジヒドロ-5-ニトロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール

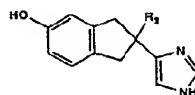
4-(2-エチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール (カルジャライネン、エー・ジェイ (Karjalainen, A. J.) ら、米国特許第 4, 689, 339 号明細書; 3.00 g, 0.0141 mol) を 0℃で濃硫酸 15 ml に加えた。硝酸尿素 (1.74 g, 0.0141 mol) を 0℃で少量にわけ



(XI)

で示される出発材料をたとえば硝酸尿素を用いて硫酸中でニトロ化し、前記の方法にしたがってさらにハロゲンに置換されるアミノ基にニトロ基を置換することにより達成される。別のハロゲン原子はたとえば硝酸尿素を用いて硫酸中で化合物のニトロ化、ニトロ基のアミノ基への水素添加および最終的に前記の方法にしたがって、ハロゲンによりアミノ基を置換することによりさらに化合物 (X) の芳香環の 4 位に導入される。

式 III



(XII)

で示される化合物は、たとえば亜硝酸ナトリウムと濃硫酸の存在下低温で反応することによって式 (V) で示される化合物を製造しうる。ついでジアゾニウム塩は温度的に分解して式 (XII) の化合物を生じる。

さらに本発明の化合物は欧州特許出願第 1 8 3 4 9 2 号明細書に記載された方法を応用することにより製造してもよい。

以下の実施例において、¹H および ¹³C NMR スペクトルシフトが示され、NMR スペクトルは内部標準とし

て加えた。反応ののち溶液を氷水 (ice water) に注出した。溶液を水酸化ナトリウムを用いてアルカリ性にし酢酸エチルで抽出した。有機溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し蒸発した。4-(2-エチル-2, 3-ジヒドロ-5-ニトロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールの収率は 3.59 g (99%) であった。生成物の塩酸塩は乾燥塩化水素-酢酸エチルにおいて製造した。

MS: 257 (22, M⁺), 228 (100, M-C₂H₅CH₃), 182 (27, 228-NO₂)

塩酸塩、¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.82 (3H, t, J 7 Hz, CH₂CH₃), 1.97 (2H, q, J 7 Hz, CH₂CH₃), 3.31 および 3.41 (4H, ABq, J_{AB} 17 Hz, インデン環 H₂-1 および H₂-3), 7.44 (1H, s, im-5), 7.46 (1H, d, H-7), 8.05 (1H, d, J 8 Hz, H-6), 8.10 (1H, s, H-4), 8.92 (1H, s, im-2)

4-(5-アミノ-2-エチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール

エタノール (150 ml) における 4-(2-エチル-2, 3-ジヒドロ-5-ニトロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール (10.25 g, 0.0398 mol) の溶液を 3 気圧の圧力で PtO₂ (1 g) で水素添加した。水素のとり込みがなくなったときに反

特表平7-506087 (9)

応混合物をろ過し蒸留乾固して4-(5-アミノ-2-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール(8.2g,91%)をえた。

生成物をメチレンクロライド-メタノール混合物(9.5:0.5)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物の塩酸塩は乾燥酢酸エチル-エーテルにおいて乾燥塩化水素を用いて製造した:mp. 145~152℃。

MS:227(50, M⁺), 212(15, M-CH₃), 198(100, M-CH₂CH₃)

塩基、¹H NMR(300MHz, CDCl₃):δ 0.77(3H, t, J 7Hz, CH₂CH₃), 1.87(2H, q, J 7Hz, CH₂CH₃), 2.96および3.11(2H, ABq, J_{AB}15Hz, インダン環 H₂-1またはH₂-3), 2.98および3.13(2H, ABq, J_{AB}16Hz, インダン環 H₂-1またはH₂-3), 6.48(1H, dd, ³J 8Hz, ⁴J 2Hz, H-6), 6.54(1H, broad s, H-4), 6.73(1H, s, im-5), 6.95(1H, d, ³J 8Hz, H-7), 7.48(1H, s, im-2)

塩酸塩、¹³C NMR(CD₃OD):δ 9.82(q), 33.35(t), 44.15(t), 44.53(t), 48.92(s), 117.34(d), 120.47(d), 122.64(d), 127.12(d),

塩酸塩、¹H NMR(300MHz, CD₃OD):δ 0.80(3H, t, J 7Hz, CH₂CH₃), 1.93(2H, q, J 7Hz, CH₂CH₃), 約3.11-3.30(4H, m, インダン環 H₂-1およびH₂-3), 6.87(1H, m, H-6), 6.96(1H, dd, ³J_{HF}9Hz, ⁴J_{HH}2Hz, H-4), 7.18(1H, dd, ³J_{HH}8Hz, ⁴J_{HF}5Hz, H-7), 7.37(1H, d, J 1Hz, im-5), 8.87(1H, d, J 1Hz, im-2)

塩酸塩、¹³C NMR(CD₃OD):δ 9.87(CH₃), 33.45(CH₂CH₃), 43.99(C-1), 44.74(⁴J_{CCCF}2Hz, C-3), 49.14(C-2), 112.14(²J_{CCF}23Hz, C-4), 114.55(²J_{CCF}23Hz, C-6), 117.28(im-5), 126.78(³J_{CCCF}9Hz, C-7), 135.60(im-2), 137.93(¹J_{CCCF}3Hz, C-7a), 141.15(im-4), 144.72(³J_{CCCF}8Hz, C-3a), 163.75(¹J_{CF}242Hz, C-5)

実施例2

4-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2-メチル-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール

また実施例1の手順を用いて4-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2-メチル-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールおよび4-(2,3-ジヒドロ-

130.63(s), 135.67(d), 140.69(s), 143.71(s), 144.97(s)

4-(2-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール

フッ化ホウ酸(fluebaric acid)(水中48重量%溶液、25ml)および5.63g(0.0248モル)の4-(5-アミノ-2-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールを含むフラスコを氷-塩浴(ice-salt bath)に入れ0℃まで冷却した。温度を0℃に保持しながら5mlの水における2.6g(0.0377モル)の亜硝酸ナトリウムの溶液を緩かに注入した。追加したのち混合物を0℃で1時間攪拌し、ついで室温で1時間攪拌した。反応混合物をトルエンを用いて2回蒸発乾固した。

電気加熱用マントルを用いて加熱されたフラスコにおいて熱分解を行なった。三フッ化ホウ素の白煙の発生がなくなったとき加熱を中止した。

粗製の生成物をメタノールに溶解し、その溶液をろ過し蒸発乾固した。

生成物をフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤:メチレンクロライド-メタノール 9.5:0.5)により精製した。生成物の塩酸塩を酢酸エチルにおいて製造した:mp. 152~154℃。

MS:230(27, M⁺), 201(100, M-CH₂CH₃), 133(14), 100(15)

2-メチル-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール(カルジャライネン、エー・ジェイ・エー、米国特許第4,689,339号明細書)からその中間体を合成した。

4-(2,3-ジヒドロ-2-メチル-5-ニトロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール

MS:243(50, M⁺), 228(100, M-CH₃), 182(30)

塩基、¹H NMR(300MHz, CDCl₃+CD₃OD):δ 1.49(3H, s, CH₃), 3.05および3.44(4H, ABq, J_{AB}16Hz, H₂-1およびH₂-3), 6.79(1H, d, J 1Hz, im-5), 7.36(1H, d, J 9Hz, H-7), 7.56(1H, d, J 1Hz, im-2), 8.04(1H, d, J 9Hz, H-6), 8.06(1H, s, H-4)

4-(5-アミノ-2,3-ジヒドロ-2-メチル-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール

MS:213(90, M⁺), 198(100, M-CH₃)

塩基、¹H NMR(300MHz, CDCl₃+CD₃OD):δ 1.42(3H, s, CH₃), 2.87お

よび3.21 (2H, AB_q, J_{AB}16Hz, インダ
ン環 H₂-1またはH₂-3), 2.86および3.1
8 (2H, AB_q, J_{AB}15Hz, インダ
ン環 H₂-1またはH₂-3), 6.51 (1H, dd, ³J_{8H}
z, ⁴J_{2H}z, H-6), 6.55 (1H, d, J_{2H}
z, H-4), 6.74 (1H, d, J_{1H}z, im
-5), 6.98 (1H, d, ³J_{8H}z, H-7),
7.52 (1H, J_{1H}z, im-2)

4-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2-メチル-
1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール

塩酸塩: mp. 188~190℃

MS: 216 (50, M⁺), 201 (100, M-C
H₃), 133 (18)

塩酸塩、¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ
1.51 (3H, s, CH₃), 3.03-3.12お
よび3.26-3.36 (4H, H₂-1およびH₂-
3), 6.87-6.99 (2H, m, H-4およびH
-6), 7.20 (1H, m, H-7), 7.38 (1
H, s, im-5), 8.85 (1H, J_{1H}z, im
-2)

実施例3

2-エチル-2-(1H-イミダゾール-4-イル)-

0.79 (3H, t, J_{7H}z, CH₂CH₃), 1.
91 (2H, q, J_{7H}z, CH₂CH₃), 3.06
および3.15 (2H, AB_q, J_{AB}15Hz, イン
ダン環 H₂-1またはH₂-3), 3.09および3.
18 (2H, AB_q, J_{AB}16Hz, インダン環 H
2-1またはH₂-3), 6.57 (1H, dd, ³J_{8H}
z, ⁴J_{2H}z, H-6), 6.65 (1H, d, ⁴J_{2H}
z, H-4), 7.00 (1H, d, ³J_{8H}
z, H-7), 7.31 (1H, d, J_{1H}z, im-
5), 8.80 (1H, s, im-2)

実施例4

2-エチル-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2-
(1H-イミダゾール-4-イル)-1H-インデン
-1-オン

2-エチル-2,3-ジヒドロ-2-(1H-イミダゾ
ール-4-イル)-6-ニトロ-1H-インデン-1-
オン

2-エチル-2,3-ジヒドロ-2-(1H-イミダ
ゾール-4-イル)-1H-インデン-1-オン(カル
ジャライネン、エー・ジェイラ、米国特許第4,689,
339号明細書)のニトロ誘導体を実施例1に記載され
た方法で製造した。収率は100%であった。生成物の
塩酸塩の融点は226~228℃であった。

MS: 271 (33, M⁺), 256 (12, M-C

5-インダノール

フラスコに0.76g (0.00334モル)の4-
(5-アミノ-2-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-
インデン-2-イル)-1H-イミダゾール、2.7m
ℓの水および0.76mℓの濃硫酸を入れた。溶液を0
℃まで冷却し1.52mℓの水における0.47g (0.
00681モル)の亜硝酸ナトリウムの溶液を加え、ジ
アゾ化の間の温度を0~5℃に維持した。攪拌を0~5
℃で1時間継続した。

ジアゾ化の進行中に、2.28mℓの濃硫酸をフラス
コ中の1.9mℓの水に加え、溶液を加熱し沸騰させ
(160℃)。ジアゾ化からの溶液をついで酸混合物が
沸騰するような程度(rate)で加えた。沸騰は1時間継
続した。水を冷却された混合物に注加した。溶液のpH
値を7~8に調整し沈殿した不純物をろ別した。水溶液
をいくつかの部分に分けた酢酸エチルで抽出し、有機抽
出物を組合せて水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し蒸発
乾固した。生成物の粗製の収率は0.6g (79%)で
あった。精製はフラッシュクロマトグラフィ(溶離剤
メチレンクロライド-メタノール 9.5:0.5)により行
なされた。生成物の塩酸塩を酢酸エチルにおいて製
造した; mp. 193~196℃。

MS: 228 (38, M⁺), 213 (12, M-C
H₃), 199 (100, M-CH₂CH₃)

塩酸塩、¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ

H₃), 2.42 (100, M-CH₂CH₃), 1.96
(32, 2.42-NO₂)

塩酸塩、¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ
0.87 (3H, t, J_{7H}z, CH₂CH₃), 1.
96-2.20 (2H, m, CH₂CH₃), 3.66
および3.78 (2H, AB_q, J_{AB}19Hz, インダ
ン環 H₂-3), 7.65 (1H, d, J_{1H}z, im-
5), 7.91 (1H, d, ³J_{9H}z, H-4),
8.50 (1H, d, ⁴J_{2H}z, H-7), 8.58
(1H, dd, ³J_{9H}z, ⁴J_{2H}z, H-5), 8.
98 (1H, d, J_{1H}z, im-2)

6-アミノ-2-エチル-2,3-ジヒドロ-2-(1
H-イミダゾール-4-イル)-1H-インデン-1-
オン

70mℓのエタノールに溶解した7.20g (0.0
265モル)の2-エチル-2,3-ジヒドロ-2-
(1H-イミダゾール-4-イル)-6-ニトロ-1H-
インデン-1-オンに0.7gの10%パラジウム-
炭(10%palladium on carbon)を加え、混合物を室
温で水素雰囲気において振とうした。還元が停止したと
き触媒を除去した。ろ過物を濃縮し6-アミノ-2-エ
チル-2,3-ジヒドロ-2-(1H-イミダゾール-
4-イル)-1H-インデン-1-オン(5.96g、
93%)をえた。生成物をメチレンクロライド-メタノ
ール混合物(9.5:0.5)を用いて溶離するフラッ
シュクロマトグラフィにより精製した。

MS: 241 (36%, M^+), 212 (100%, $M - CH_2CH_3$)

塩基、 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 0.81 (3H, t, J 7Hz, CH_2CH_3), 1.84-2.04 (2H, m, CH_2CH_3), 3.20 および 3.55 (2H, AB_q, J_{AB} 17Hz, インデン環 H_2-3), 6.92 (1H, s, im-5), 約 6.9 (1H, m, H-5), 6.97 (1H, s, H-7), 7.25 (1H, d, 3J 10Hz, H-4), 7.51 (1H, s, im-2)

塩基、 ^{13}C NMR (CD_3OD): δ 9.42 (q), 31.85 (t), 38.88 (t), 55.15 (s), 108.77 (d), 117.39 (d), 125.28 (d), 127.90 (d), 136.48 (d), 137.67 (s), 140.37 (s), 144.48 (s), 149.07 (s), 188.78 (s)

2-エチル-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2-(1H-イミダゾール-4-イル)-1H-インデン-1-オン

2-エチル-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2-(1H-イミダゾール-4-イル)-1H-インデン-1-オンを実施例1に記載された方法で製造した。生成物をフラッシュクロマトグラフィ(溶離剤: メチレンクロライド: メタノール 9.5:0.5)により精製し

H₂, C-6), 193.93 (C=O)

実施例5

6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1H-インデン-1-オン

6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2-(1-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1H-インデン-1-オンおよびその中間体を実施例4に用いた手順にしたがい2, 3-ジヒドロ-2-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1H-インデン-1-オン(カルジャライネン、エー・ジェイら、米国特許第4, 689, 339号明細書)から合成した。

2, 3-ジヒドロ-2-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-6-ニトロ-1H-インデン-1-オン

MS: 257 (100%, M^+), 242 (98%, $M - CH_3$), 228 (65%)

塩基、 1H NMR (300MHz, $CDCl_3 + CD_3OD$): δ 1.62 (3H, s, CH_3), 3.32 および 3.94 (2H, AB_q, J_{AB} 18Hz, H_2-3), 6.96 (1H, s, im-5), 7.52 (1H, s, im-2), 7.70 (1H, d, J 9Hz, H-5), 8.51 (1H, dd, 3J 9Hz, 4J 2Hz,

た。精製後の収率は75%であった。生成物の塩酸塩は酢酸エチルにおいて製造した: mp. 167~168°C。

MS: 244 (27%, M^+), 215 (100%, $M - CH_2CH_3$), 187 (10), 149 (14), 133 (18), 107 (12), 85 (14), 71 (12), 69 (10), 57 (24)

塩酸塩、 1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 0.85 (3H, t, J 7Hz, CH_2CH_3), 1.93-2.20 (2H, m, CH_2CH_3), 3.48 および 3.60 (2H, AB_q, J_{AB} 17Hz, インデン環 H_2-3), 7.43 (1H, dd, $^3J_{HF}$ 8Hz, $^4J_{HH}$ 3Hz, H-7), 7.53 (1H, m, $^4J_{HH}$ 3Hz, H-5), 7.59 (1H, d, J 1Hz, im-5), 7.68 (1H, dd, $^3J_{HH}$ 8Hz, $^4J_{HF}$ 5Hz, H-4), 8.93 (1H, d, J 1Hz, im-2)

塩酸塩、 ^{13}C NMR (CD_3OD): δ 9.32 (CH_2CH_3), 32.35 (CH_2CH_3), 37.91 (C-3), 54.18 (C-2), 110.89 ($^2J_{CCF}$ 22Hz, C-7), 117.83 (im-5), 124.83 ($^2J_{CCF}$ 24Hz, C-5), 129.97 ($^3J_{CCCF}$ 8Hz, C-4), 135.38 (im-4), 136.24 (im-2), 137.30 ($^1J_{CCCF}$ 7Hz, C-7a), 149.57 ($^4J_{CCCF}$ 2Hz, C-3a), 164.12 (J_{CF} 248

H-5), 8.60 (1H, d, J 2Hz, H-7)

6-アミノ-2, 3-ジヒドロ-2-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1H-インデン-1-オン

MS: 227 (100%, M^+), 212 (85%, $M - CH_3$), 198 (50%)

塩基、 1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 1.52 (3H, s), 3.07 および 3.52 (2H, AB_q, J_{AB} 17Hz, H_2-3), 6.93 (1H, s, im-5), 6.98 (1H, d, J 2Hz, H-7), 7.03 (1H, dd, 3J 8Hz, 4J 2Hz, H-5), 7.27 (1H, d, J 8Hz, H-4), 7.55 (1H, s, im-2)

6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1H-インデン-1-オン

塩酸塩: mp. 164~167°C

MS: 230 (100%, M^+), 215 (95%, $M - CH_3$), 201 (80), 187 (25), 174 (25), 133 (25)

塩酸塩、 1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ

1. 65 (3H, s, CH_3), 3. 38 および 3. 65 (2H, ABq, J_{AB} 17 Hz, H_2-3), 7. 45-7. 66 (3H, m, H-4, H-5, H-7), 7. 54 (1H, s, im-5), 8. 85 (1H, s, im-2)

実施例 6

6-クロロ-2-エチル-2, 3-ジヒドロ-2-(1H-イミダゾール-4-イル)-1H-インデン-1-オン

フラスコ中に 2. 95 g (0. 0122 モル) の 6-アミノ-2-エチル-2, 3-ジヒドロ-2-(1H-イミダゾール-4-イル)-1H-インデン-1-オン、4. 5 ml の水および 4. 5 ml の濃塩酸を入れた。温度を 5℃未満に維持しながらこの溶液を 0℃まで冷却し 3 ml の水における 0. 84 g (0. 0122 モル) の亜硝酸ナトリウムの溶液を緩かに注入した。追加したのち混合物を 0℃で 1 時間攪拌した。

別のフラスコにおいて 1. 46 g (0. 0147 モル) の塩化銅(I) を水 (6 ml) と濃塩酸 (4. 5 ml) の混合物に溶解し溶液を氷-水浴において冷却した。

温度に 0℃に維持しながら氷冷されたジアソニウム溶液を、攪拌しながら、塩化銅(I) 溶液に加えた。追加したのち 0℃で 30 分間攪拌を続けた。ついで温度を室温まで徐々に上昇させた。そののち混合物を 70℃で 1. 5 時間加熱した。

混合物を冷却したのち、水を加え溶液をアルカリ性

-2-イル)-1H-イミダゾール

濃硫酸 (11 ml) を -10℃まで冷却し、4-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール塩酸塩 (カルジャライネン、エー・ジェイ・エー、米国特許第 4, 689, 339 号明細書: 2. 70 g、0. 0122 モル) および硝酸尿素 (1. 50 g、0. 0122 モル) の混合物を -10℃で酸溶液に少量ずつ加えた。反応ののち溶液を氷に注加した。溶液をアルカリ性にし 3 回酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をあわせ、乾燥し、蒸留乾固した。収率 1. 28 g、91%。

MS: 229 (100, M^+), 228 (55, $M-H$), 214 (19), 212 (26), 201 (12), 183 (16, $M-NO_2$), 182 (61, 228- NO_2), 168 (14), 153 (13), 154 (16), 129 (10), 128 (18), 127 (16), 115 (16), 91 (12%), 77 (12), 68 (19)

塩基、 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 + 1 滴の CD_3OD): δ 3. 18 (2H, dd, J_{gem} 16 Hz, J_{vic} 8 Hz, インデン環 1つの H-1 および 1つの H-3), 3. 39 (2H, dd, J_{gem} 16 Hz, J_{vic} 8 Hz, インデン環 別の H-1 および 別の H-3), 3. 80 (1H, 五重線, J_{vic} 8 Hz, インデン環 H-2), 6. 80 (1H, s, im-5), 7. 34 (1H, d, 8 Hz, H-7), 7. 57 (1H, s, im-2), 8. 05 (1H, d, 8 Hz, H-

した。生成物を酢酸エチルに抽出し、水で洗浄し蒸留させた。粗製の生成物はフラッシュクロマトグラフィ (溶離剤 メチレンクロライド-メタノール 9. 5:0. 5) により精製した。6-クロロ-2-エチル-2, 3-ジヒドロ-2-(1H-イミダゾール-4-イル)-1H-インデン-1-オンの塩酸塩を酢酸エチルにおいて製造した; mp. 198~201℃。

MS: 260 および 262 (22 および 8, M^+), 231 および 233 (100 および 34, $M-CH_2CH_3$)

塩酸塩、 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 0. 84 (3H, t, 7 Hz, CH_2CH_3), 1. 93-2. 19 (2H, m, CH_2CH_3), 3. 48 および 3. 60 (2H, ABq, J_{AB} 18 Hz, インデン環 H_2-3), 7. 57 (1H, d, 1 Hz, im-5), 7. 64 (1H, ゆがんだ d, 8 Hz, H-4), 7. 73 (1H, s, H-7), 7. 74 (1H, ゆがんだ d, H-5), 8. 90 (1H, s, im-2)

実施例 7

4-(5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール

4-(2, 3-ジヒドロ-5-ニトロ-1H-インデン

6), 8. 06 (1H, s, H-4)

4-(5-アミノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール

実施例 4 に記載された方法で 4-(2, 3-ジヒドロ-5-ニトロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールの 4-(5-アミノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールへの還元を行なった。収率は 94% であった。生成物の精製はフラッシュクロマトグラフィ (溶離剤 メチレンクロライド-メタノール 9. 5:0. 5) により行なった。

MS: 199 (100, M^+), 198 (34, $M-H$), 184 (32), 171 (12), 157 (12), 149 (21), 131 (21), 130 (25), 99 (14), 98 (14), 77 (10), 69 (18)

塩基、 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 2. 85-2. 96 (2H, m, 1つの H-1 および 1つの H-3), 3. 09-3. 18 (2H, m, 別の H-1 および 別の H-3), 3. 57 (1H, 五重線, 8 Hz, H-2), 6. 54 (1H, dd, 8 Hz, 4 J 2 Hz, H-6), 6. 63 (1H, s, H-4), 6. 78 (1H, s, im-5), 6. 93 (1H, d, 8 Hz, H-7), 7. 57 (1H, s, im-2)

4-(5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール

特表平7-506087 (13)

実施例 1 に記載された方法で 4-(5-アミノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールから 4-(5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールを製造した。粗製の生成物の収率は 99% であった。生成物はフラッシュクロマトグラフィ (溶離剤 メチレンクロライド-メタノール 9.5:0.5) により精製した。生成物の塩酸塩を酢酸エチルにおいて製造した; mp. 189~191°C.

MS: 202 (100, M⁺), 201 (64, M-H), 187 (51), 174 (25), 160 (16), 147 (14), 146 (17), 133 (32), 132 (16), 100 (10)

塩酸塩、¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 3.01-3.14 (2H, m, 1つの H-1 および 1つの H-3), 3.34-3.45 (2H, m, 別の H-1 および別の H-3), 3.84 (1H, 五重線, J 8 Hz, H-2), 6.90 (1H, m, H-6), 6.99 (1H, d, ³J_{HF} 9 Hz, H-4), 7.24 (1H, dd, ³J_{HH} 8 Hz, ⁴J_{HF} 5 Hz, H-7), 7.37 (1H, s, im-5), 8.83 (1H, s, im-2)

塩酸塩、¹³C NMR (CD₃OD): δ 37.37 (C-2), 38.94 (C-1), 39.75 (C-

ン-2-イル)-1H-イミダゾール

実施例 1 のフッ化方法にしたがって 4-(4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールを製造した。生成物をフラッシュクロマトグラフィ (溶離剤 メチレンクロライド-メタノール 9.5:0.5) により精製した。生成物の塩酸塩は酢酸エチルにおいて製造した; mp. 180~183°C.

MS: 202 (100, M⁺), 201 (72, M-H), 187 (38), 174 (24), 160 (12), 147 (12), 146 (16), 134 (15), 133 (27), 100 (11), 68 (12)

塩酸塩、¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 3.04-3.18 (2H, m, 1つの H-1 および 1つの H-3), 3.36-3.53 (2H, m, 別の H-1 および別の H-3), 3.86 (1H, 五重線, J 8 Hz, H-2), 6.91 (1H, t, ³J_{HF} 9 Hz, H-6), 7.09 (1H, d, ³J_{HH} 9 Hz, H-7), 7.18-7.25 (1H, m, H-5), 7.39 (1H, s, im-5), 8.83 (1H, s, im-2)

実施例 9

4-(2-エチル-5, 6-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール

¹J_{CCCF} 2 Hz, C-3), 112.42 (²J_{CCF} 23 Hz, C-4), 114.65 (²J_{CCF} 23 Hz, C-6), 116.18 (im-5), 126.63 (³J_{CCCF} 9 Hz, C-7), 135.15 (im-2), 138.27 (¹J_{CCCF} 2 Hz, C-7a), 138.47 (im-4), 145.05 (³J_{CCCF} 8 Hz, C-3a), 163.80 (²J_{CF} 242 Hz, C-5)

実施例 8

4-(4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール

4-(4-アミノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール

4-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール (実施例 7) のニトロ化においても、少量の 4-(2, 3-ジヒドロ-4-ニトロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールを形成した。触媒水素化ののち 4-アミノ異性体を単離しフラッシュクロマトグラフィにより精製した。

MS: 199 (100, M⁺), 198 (40, M-H), 184 (29), 183 (13), 171 (10), 149 (10), 131 (20), 130 (28), 69 (20)

4-(4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデ

ル

4-(2-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-6-ニトロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール

4-(2-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール (4.56 g, 0.0198 モル) を -10°C で 24 ml の濃硫酸に加えた。硝酸尿素 (2.44 g, 0.0198 モル) を -10°C で少量ずつ加えた。反応ののち溶液を氷に注加した。溶液をアルカリ性にして酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を乾燥し蒸留乾固した。

MS: 275 (21, M⁺), 246 (100, M-C₂H₅CH₃), 200 (34, 246-NO₂), 199 (11)

塩基、¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.77 (3H, t, J 7 Hz, CH₂CH₃), 1.90 (2H, q, J 7 Hz, CH₂CH₃), 3.08 および 3.32 (2H, AB_q, J_{AB} 16 Hz, H₂-1 または H₂-3), 3.11 および 3.38 (2H, AB_q, J_{AB} 17 Hz, H₂-1 または H₂-3), 6.76 (1H, s, im-5), 7.07 (1H, d, ³J_{HF} 11 Hz, H-4), 7.62 (1H, s, im-2), 7.84 (1H, d, ⁴J_{HF} 7 Hz, H-7)

4-(5-アミノ-2-エチル-6-フルオロ-2, 3

3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール

実施例4に記載された方法で4-(2-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-6-ニトロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールを4-(5-アミノ-2-エチル-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールに水素添加した。粗製の生成物の収率は85%であった。精製はフラッシュクロマトグラフィ(溶離剤:メチレンクロライド-メタノール 9.5:0.5)により行なった。

MS: 245 (49, M^+), 230 (12, $M - C_2H_5$), 216 (100, $M - CH_2CH_3$), 148 (20), 107 (18)

塩基, 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 0.73 (3H, t, J 7Hz, CH_2CH_3), 1.83 (2H, q, J 7Hz, CH_2CH_3), 2.90および3.10 (2H, ABq, J_{AB} 16Hz, H_2-1 または H_2-3), 2.92および3.11 (2H, ABq, J_{AB} 15Hz, H_2-1 または H_2-3), 6.56 (1H, d, $^4J_{HF}$ 9Hz, H-4), 6.71 (1H, s, im-5), 6.76 (1H, d, $^3J_{HF}$ 11Hz, H-7), 7.48 (1H, s, im-2)

4-(2-エチル-5,6-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール

アミノ誘導体を合成するために実施例9の手順を用いた。塩素化は実施例6に記載されたように行なった。

4-(5-クロロ-2-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール

塩酸塩: Mp. 147~149°C

MS: 246/248 (28/9, M^+), 217/219 (100/33), 183 (11), 182 (16), 181 (19)

塩酸塩, 1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 0.80 (3H, t, J 7Hz, CH_2CH_3), 1.93 (2H, q, J 7Hz, CH_2CH_3), 3.16および3.25 (2H, ABq, J_{AB} 16Hz, インダニル H_2-1 または H_2-3), 3.18および3.28 (2H, ABq, J_{AB} 15Hz, インダニル H_2-1 および H_2-3), 7.12-7.23 (3H, m, H-4, H-6, H-7), 7.38 (1H, d, J 1Hz, im-5), 8.87 (1H, d, J 1Hz, im-2)

4-(5-クロロ-2-エチル-2,3-ジヒドロ-6-ニトロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール

MS: 291/293 (22/7, M^+), 262/2

ル

実施例1に記載された方法で4-(5-アミノ-2-エチル-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールのフッ素化を行った。

MS: 248 (16, M^+), 219 (100, M^+)

塩酸塩, 1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 0.80 (3H, t, J 7Hz, CH_2CH_3), 1.93 (2H, q, J 7Hz, CH_2CH_3), 3.16および3.25 (4H, ABq, J_{AB} 16Hz, H_2-1 および H_2-3), 7.12 (2H, dd, $^3J_{HF}$ 9Hz, H-4およびH-7), 7.39 (1H, d, J 1Hz, im-5), 8.87 (1H, d, J 1Hz, im-2)

実施例10

4-(5,6-ジクロロ-2-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール

実施例6に記載された方法で4-(5-アミノ-2-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールのジアゾ化により4-(5-クロロ-2-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールを製造した。4-(5-クロロ-2-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールのニトロおよび

64 (100/33), 216/218 (28/9), 181 (10)

塩基, 1H NMR (300MHz, $CDCl_3 + CD_3OD$): δ 0.74 (3H, t, J 7Hz, CH_2CH_3), 1.87 (2H, q, J 7Hz, CH_2CH_3), 3.08および3.29 (2H, ABq, J 16Hz, インダニル H_2-1 または H_2-3), 3.09および3.32 (2H, ABq, J 17Hz, インダニル H_2-1 または H_2-3), 6.72 (1H, s, im-5), 7.34 (1H, s, H-4), 7.56 (1H, s, im-2), 7.69 (1H, s, H-7)

4-(5-アミノ-6-クロロ-2-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール

MS: 261/263 (60/24, M^+), 232/234 (100/35), 196 (53)

塩基, 1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 0.71 (3H, t, J 7Hz, CH_2CH_3), 1.81 (2H, q, J 7Hz, CH_2CH_3), 2.91および3.10 (4H, ABq, J 15Hz, インダニル H_2-1 および H_2-3), 6.68 (1H, s, H-4), 6.76 (1H, d, J 1Hz, im-5), 6.99 (1H, s, H-7), 7.61 (1H, J 1Hz, im-2)

4-(5,6-ジクロロ-2-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール

MS: 280/282/284 (22/14/2, M+), 251/253/255 (100/64/11)

塩基、 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 0.72 (3H, t, J 7 Hz, CH_2CH_3), 1.84 (q, 2H, J 7 Hz, CH_2CH_3), 2.99 および 3.21 (4H, AB, J 16 Hz, インダン環 H_2-1 および H_2-3), 6.80 (1H, s, im-5), 7.26 (2H, s, ArH), 7.61 (1H, s, im-2)

実施例 11

4-(5-クロロ-2-エチル-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール

4-(5-アミノ-2-エチル-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾール (実施例 9 参照) の塩素化は実施例 6 に記載されたように行なった。

MS: 264/266 (34/11, M+), 235/237 (100/35)

塩基、 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 0.72 (3H, t, J 7 Hz, CH_2CH_3), 1.85 (2H, q, J 7 Hz, CH_2CH_3), 3.00 および 3.20 (2H, AB, J 16 Hz, インダン環 H_2-1 または H_2-3), 3.02 および 3.22 (2H, AB, J 16 Hz, インダン環 H_2-1 または H_2-3), 6.80 (1H, s, im-5), 7.02 (1H, d, $^3J_{\text{HF}}$ 9 Hz, H-4), 7.22 (1H, d, $^4J_{\text{HF}}$ 7 Hz, H-7), 7.62 (1H, s, im-2)

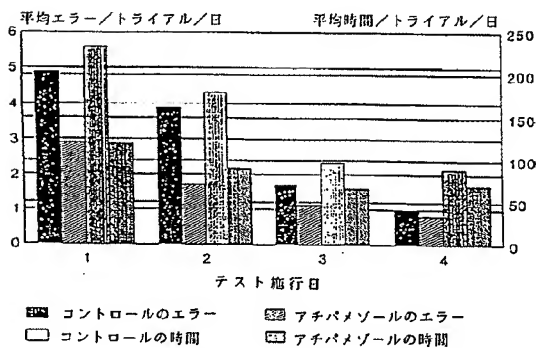


FIG 1

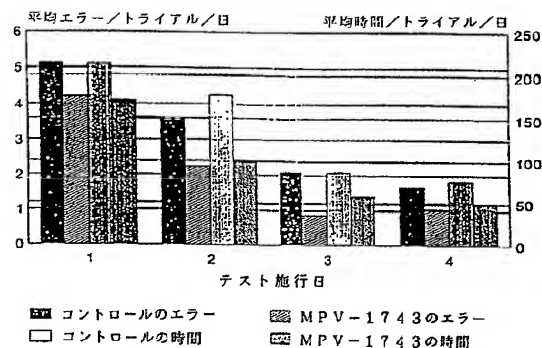


FIG 2

平成 6 年 6 月 18 日

特許庁長官 麻 生 波 殿

本表と併せてPCT/1102/00349に於いての
「特許法第184条の5第1項の規定によ
る発明」および「上中書」を提出す

1 国際出願番号

PCT/F192/00349

2 発明の名称

置換イミダゾール誘導体ならびにそれらの製造法および用途

3 特許出願人

住 所 フィンランド共和国、02200 エスポー、
オリオンチエー
名 称 オリオン・ユヒチュメ オサケ ユネチュア
代表者 クルケラ、カウコ
代表者 メンチレ、ライヤ
国 籍 フィンランド共和国

4 代理人

〒540
住 所 大阪市中央区谷町二丁目2番22号
NSビル
氏 名 (6622) 非理士 朝日 奈 奈 太
電話 (06) 943-8122 (代)
住 所 同 所
氏 名 (9825) 非理士 佐 木 啓 二
住 所 同 所
氏 名 (9846) 非理士 河 村 潤
住 所 同 所
氏 名 (10318) 非理士 日 野 真 典

5 補正書の提出年月日

1993年11月17日

6 添付書類の目録

(1) 補正書の翻訳文



1 通

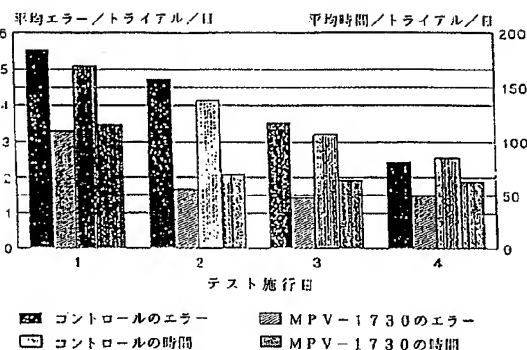
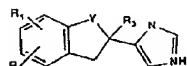


FIG. 1

請求の範囲

1. 一般式



(I)

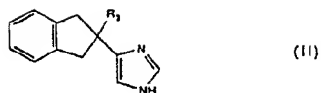
(式中、

Yは-CH₂-または-CO-を表し、
R₁はF、ClまたはOHを表し；R₂はH、Fまたは
Clを表し；およびR₃はH、CH₃またはCH₂
CH₃を表す)で示される、4-(5-クロロ-2,
3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イ
ミダゾールおよび4-(4-クロロ-2, 3-ジヒ
ドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾ
ールを除く、置換イミダゾール、およびそれらの薬学
的に許容しうる塩。

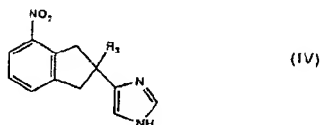
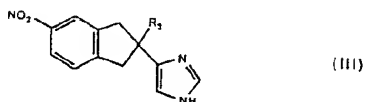
2. R₁はFを表し、R₂はHまたはFを表す請求の範囲第1項記載の化合物。
3. R₂はHを表す請求の範囲第2項記載の化合物。
4. R₃は水素またはCH₂CH₃を表す、請求の範囲第1項記載の化合物。
5. Yは-CH₂-を表す、請求の範囲第1項記載の化合物。
6. 4-(2-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールまたはその薬学的に許容しうる非毒性塩。
7. 4-(5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2-メチル-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールまたはその薬学的に許容しうる非毒性塩。

ルまたはその薬学的に許容しうる非毒性塩。

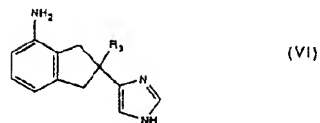
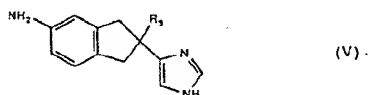
8. 4-(2-エチル-5, 6-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールまたはその薬学的に許容しうる非毒性塩。
9. 2-エチル-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2-(1H-イミダゾール-4-イル)-1H-インデン-1-オンまたはその薬学的に許容しうる非毒性塩。
10. 6-クロロ-2-エチル-2, 3-ジヒドロ-2-(1H-イミダゾール-4-イル)-1H-インデン-1-オンまたはその薬学的に許容しうる非毒性塩。
11. 4-(4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールまたはその薬学的に許容しうる非毒性塩。
12. 4-(5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールまたはその薬学的に許容しうる非毒性塩。
13. 2-エチル-2-(1H-イミダゾール-4-イル)-5-インダノールまたはその薬学的に許容しうる非毒性塩。
14. 4-(5, 6-ジクロロ-2-エチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールまたはその薬学的に許容しうる非毒性塩。
15. 4-(5-クロロ-2-エチル-2, 3-ジヒドロ-6-ニトロ-1H-インデン-2-イル)-1H-イミダゾールまたはその薬学的に許容しうる非毒性塩。
16. 式 (II)



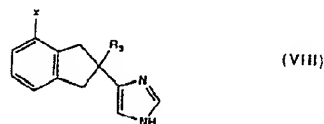
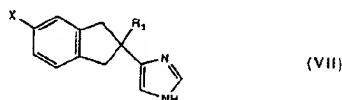
(式中、 R_3 は H 、 CH_3 または CH_2CH_3 を表す)
で示される化合物をニトロ化して式 (III) および (IV)



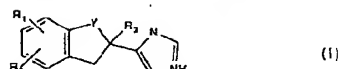
で示される化合物をえ、前記化合物を適宜互いから分離し、さらに式 (V) および (VI)



で示される対応するアミノ置換化合物にさらに還元し、該化合物を適宜互いから分離しそれらの対応するジアソニウム塩にかえたのち、ジアソニウム基を対応するハロゲンで置換して式 (VII) および (VIII)



(式中、 X は F または Cl を表す) で示される化合物をえることを特徴とする、一般式 I



(式中、

Y は $-CH_2-$ を表し、

R_1 は F または Cl を表し、 R_2 は H を表し、 R_3 は前記と同じ) で示される化合物の製造法。

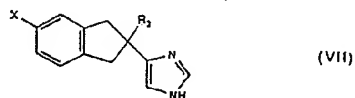
17. 式 VII および VIII 中の X が F を表すことを特徴とする、請求の範囲第 16 項記載の製造法。

18. 前記ジアソニウム塩を低温で亜硝酸ナトリウムに触媒と式 V および / または VI で示されるアミンとを反応させることにより生じることを特徴とする、請求の範囲第 17 項記載の製造法。

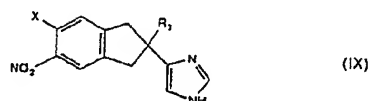
19. 式 VII および VIII 中の X が Cl を表すことを特徴とする、請求の範囲第 16 項記載の製造法。

20. 前記ジアソニウム塩を低温で塩酸および亜硝酸ナトリウムと式 V および / または VI で示されるアミンとを反応させることにより生成することを特徴とする、請求の範囲第 19 項記載の製造法。

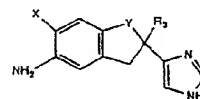
21. 式 VII



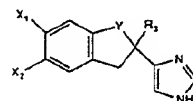
(式中、 X は F または Cl を表し、 R_3 は H 、 CH_3 または CH_2CH_3 を表す) で示される化合物をニトロ化して式 IX



で示される化合物をえ、そのニトロ基をさらに対応するアミノ基に還元し、



そののちそのアミノ基を対応するジアソニウム基にかえ、それを対応するハロゲンにかえることを特徴とする、一般式



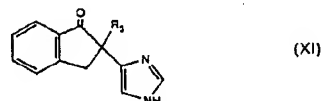
(式中、

Y は $-CH_2-$ を表し、

X_1 は F または Cl を表し、

X_2 は F または Cl を表し、 R_3 は前記と同じ) で示される化合物の製造法。

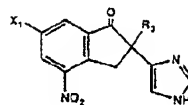
22. 式 XI



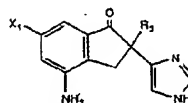
(式中、 R_3 は H 、 CH_3 または CH_2CH_3 を表す) で示される化合物をニトロ化し、

特表平7-506087 (18)

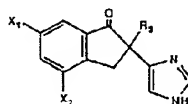
(式中、 X_1 はFまたはClを表し、 R_3 はH、 CH_3 または CH_2CH_3 を表す)で示される化合物をニトロ化して式



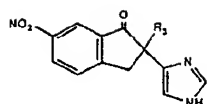
で示される化合物をえ、そのニトロ基をアミノ基に還元し、



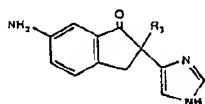
そのアミノ基を対応するジアソニウム基にかえ、そのジアソニウム基を対応するハロゲンにかえることを特徴とする、一般式



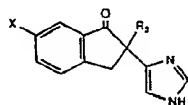
(式中、 X_2 はFまたはClを表し、 X_1 および R_3 は前記と同じ)で示される化合物の製造法。



そのニトロ基を対応するアミノ基に還元し、

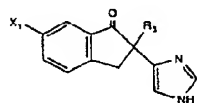


これをさらにジアソニウム基にかえ、そののち対応するハロゲンにかえることを特徴とする、式X

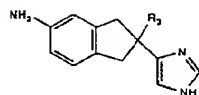


(式中、XはFまたはClを表し、 R_3 は前記と同じ)で示される化合物の製造法。

23. 式

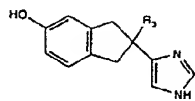


24. 一般式V



(V)

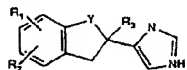
(式中、 R_3 はH、 CH_3 または CH_2CH_3 を表す)で示される化合物を低温で濃硫酸の存在下亜硝酸ナトリウムと反応させ、えられたジアソニウム塩を分解して式(III)で示される化合物をえることを特徴とする一般式III



(XII)

(式中、 R_3 は前記と同じ)で示される化合物の製造法。

25. 一般式

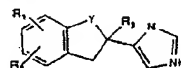


(I)

(式中、Yは $-CH_2-$ または $-CO-$ を表し、 R_1 はF、ClまたはOHを表し、 R_2 はH、FまたはClを表し、 R_3 はHを表す)で示される置換イミダゾールまたはその薬学的に許容しうる塩および薬学

的に許容しうる担体または希釈剤からなる経口組成物。

26. 一般式

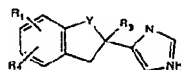


(I)

(式中、

Yは $-CH_2-$ または $-CO-$ を表し、 R_1 はF、ClまたはOHを表し、 R_2 はH、FまたはClを表し、 R_3 はHを表す)で示される置換イミダゾールおよびその薬学的に許容しうる塩の認識障害の治療に用いる医療のための用途。

27. 一般式



(I)

(式中、

Yは $-CH_2-$ または $-CO-$ を表し、 R_1 はF、ClまたはOHを表し、 R_2 はH、FまたはClを表し、 R_3 はHを表す)で示される置換イミダゾールまたはその薬学的に許容しうる塩の有効量を治療対象に投与することからなる認識障害の治療方法。

國際調查報告

PCT/FI 92/00349

1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classifications apply, indicate all)
According to International Patent Classification (IPC) or to both International Classification and IPC
Int.Cl. 5 C07D233/54; A61K31/415

2. FIELD OF SEARCH
Minimum Documentation Search?
Classification System: C07D
Classification Symbol: 1st.Cl. 5

Documents searched other than Minimum Documentation
in the format that such Documents are indicated in the Field Search?

3. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT?

Category	Number of Documents ¹⁾ with indication, where appropriate, of the relevant paragraph ²⁾	Relevant to Claim No. 13
X	EP A, 0 310 745 (FARMOS-YHTYHA CY) 12 April 1989 see claims	1, 16, 25-27
A	EP A, 0 372 954 (FARMOS-YHTYHA CY) 13 June 1990 cited in the application see the whole document	1, 16, 25-27

¹⁾ Special categories of cited documents: 10
"A" Document relating to the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" Document which may have a bearing on the prior art of the invention but which is not considered to be of particular relevance
"F" Document which may have a bearing on the prior art of the invention but which is not considered to be of particular relevance
"G" Document relating to an art or discipline, not, exhibition, or other matter
"H" Document which is not cited in the international filing date but which is cited in the priority date document
"I" Document published after the international filing date but which is cited in the priority date document
"J" Document of particular relevance to the claims of the invention
"K" Document of particular relevance to the claims of the invention
"L" Document of particular relevance to the claims of the invention
"M" Document of particular relevance to the claims of the invention
"N" Document of particular relevance to the claims of the invention
"O" Document of particular relevance to the claims of the invention
"P" Document of particular relevance to the claims of the invention
"Q" Document of particular relevance to the claims of the invention
"R" Document of particular relevance to the claims of the invention
"S" Document of particular relevance to the claims of the invention
"T" Document of particular relevance to the claims of the invention
"U" Document of particular relevance to the claims of the invention
"V" Document of particular relevance to the claims of the invention
"W" Document of particular relevance to the claims of the invention
"X" Document of particular relevance to the claims of the invention
"Y" Document of particular relevance to the claims of the invention
"Z" Document of particular relevance to the claims of the invention

IV. CERTIFICATION
Date of the actual completion of the international search: 30 MARCH 1993
Date of filing of this International Search Report: 14. 04. 93
International Searching Authority: EUROPEAN PATENT OFFICE
Signature of Authorized Officer: FRANÇOIS J. C.

Form PCT/ISA/10 (second sheet) (January 1992)

國際調查報告

International Publication No.
PCT/FI 92/00349

Box I: Observations where certain claims were deemed unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17B(4) for the following reasons:

- ☐ **Claims Not:**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
"Remark: Although claim 28 is directed to a method of the treatment of the human body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds."
- ☐ **Claims Not:**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- ☐ **Claims Not:**
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 4.4(d).

Box II: Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- ☐ As all searchable claims could be searched without effect justifying an additional fee, this Authority did not require payment of any additional fee.
- ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims (or which fees were paid, specifically claims No.:
- ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first disclosed in the claims in the form of claim No.:

Remark on Prior Art: ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

國際調查報告

FI 9200349
SA 68776

This search was the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The numbers are as mentioned in the European Patent Office EPO file no.
The European Patent Office is as may liable for those particulars which are merely given for the purpose of information. 30/03/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0310745	12-04-89	GB-A- 2167408	25-05-86
		AU-A- 332989	10-08-89
		AU-B- 536839	27-07-89
		AU-A- 5008385	29-05-86
		CA-A, C 1256669	13-03-90
		EP-A, B 0193492	04-06-86
		JP-A- 61143366	01-07-86
		SU-A- 1424736	15-09-88
		US-A- 4689339	25-08-87
EP-A-0372954	13-06-90	GB-A- 2225782	13-06-90
		AU-B- 619928	06-02-92
		AU-A- 4699289	16-08-90
		JP-A- 2202674	10-08-90

For more details about this search, see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/93

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), AT, AU, BG, CA, CH, CS, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KR, LU, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SE, UA, US

(72)発明者 カルヤライネン、アルヤ レーナ
フィンランド共和国、90650 オウル、テ
イーリチエ 15 セー 24

(72)発明者 エロランタ、マイレ マルヤタ
フィンランド共和国、90230 オウル、メ
ンチリネ 18

(72)発明者 サローネン、ヤルモ サカリ
フィンランド共和国、20600 ツルク、テ
イルヘンカツ 21 エル 241

(72)発明者 シビレ、ハヌ タパニ
フィンランド共和国、20500 ツルク、ケ
ツリンカツ 14 ベー 38

(72)発明者 ハアバリナ、アンチ サカリ
フィンランド共和国、エスエフ-20610
ツルク、スウルベエンカツ 35 アー 14